

Tóth Miklós dr. "A glükokortikoid-termelés és a glükokortikoid hatás vizsgálata a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely megbetegedéseiben" címmel nyújtotta be MTA-doktori pályázatát. A doktori munka összefoglalójának áttanulmányozás alapján a beadott művet alkalmasnak tartom az MTA-doktora fokozat megszerzésére illetve annak nyilvános vitára bocsátásra.

Részletes bírálat:

A jelölt egy kiváló és több évtizedes múltra visszatekintő endokrinológiai kutatócsoport gyakorló belgyógyász tagjaként írta meg értekezését, mely alapvetően igen jól struktúrált és határozottan fókuszált mű. A scientometriai feltételeket, melyet az MTA a konzervatív klinikai szakmákkal szemben támaszt az MTA teljesíti.

Általános észrevételek:

Az értekezés alapvetően igényes kivitelű és a szöveg gördülékeny, a szerző szépen fogalmaz, az értekezés nem tűnik összeollózott közelmények láncolatának, ami gyakori hiba lehet. Nem ártott volna viszont az ábraanyag összeállítására nagyobb gondot fordítani. A sötétkék alapon vékony fekete olvashatatlan betűk (2. ábra) vagy a homályos formában megjelenő 1-es ábra mellett a Bevezetés elbírt volna még 1-2 színvonalas rajzos ábrát a hosszadalmas leírások helyett pl. a csontanyagcseréről. Szintén megfontolandónak tartom, hogy 29 igen egyforma táblázat helyett választani kellett volna valamely emészthetőbb módot az eredmények prezentációjára. Meggyőződésem ugyanis, hogy a tudományos szakirodalomban is mindent meg kell tenni az olvasó figyelmének megragadására.

Specifikus kérdések:

1. A familiáris glikokortikoid rezisztens szindróma kialakulásában lehet-e szerepe olyan ABC transzportereknek, mely egyéb gyógyszer-rezisztanciákban oki tényezők. Más szavakkal, milyen a PgP, PRP1, PRP vagy BCRP expresszió ezen kórképben?

2. Nagyon érdekes és a bíráló számára újdonság az “incidentaloma” fogalma. A patológiai és laboratóriumi diagnosztika azonban tele van “incidental finding”-okkal. A kérdés nagyon messzire mutatón úgy is feltehető, kell-e foglalkoznunk az incidentalis leletekkel, illetve más módon mi a teendő a mellékvese incidentalomakkal, amikor nagy részükből soha nem lesz igazi patológiás történés? Mennyire hasonlítható itt a klinikusi attitűd az MGUS, ICUS, időskori monoclonal B-cell lymphocytosis vagy számos egyéb elváltozás terén követendő eljáráshoz?
3. A hypercortisolismus milyen mértékben fed át a Cushing-szindrómával? Ennek tisztázása azért is fontos, mert a szerző a 21. oldalon arról tesz említést 2-es típusú diabetesben akár 5%-os arányt is elérő hypercortisolismus arány is létrejöhet. Hány százaléka lehet ezen betegeknek szubklinikai Cushing-szindrómás vagy valódi Cushing-szindrómás?
4. Nagyon érdekes a depresszió magas elfordulási aránya a Cushing-szindrómás betegek közt. Van-e a magas kortizol szintnek vagy Cushing-szindrómára jellegzetes, egyéb hormonális elváltozásnak bizonyított biokémiai összefüggése a magasabb agyi és emocionális funkciókkal?
5. Mi az oka annak, hogy a csont ásványi anyag tartalma (7. ábra) a Cushing-szindróma gyógyulása után a gerincen és a femuron – ahogyan az várható is – emelkedik míg a radiuson alacsonyabb, mint a betegség során és csak későbbi években közelíti a betegség alatti szintet?
6. A szerző több helyen említést tesz a kardiovaszkuláris rizikóhoz vezető elváltozásokról Cushing-szindrómában, ugyanakkor – részben más okok miatt – vérzékenység pl. bőrvérzések is kialakulhatnak ezen betegségben. Van-e szisztematikus eltérés akár a koaguláció humorális komponensei akár a thrombocyta rendszer működésében Cushing-szindrómában?

Nehezen értelmezhető adatok:

- Az értekezésben a 38 és 40 oldalon két problémás leírást találtam: Az egyik, hogy Magyarország lakosságának 13.6%-át reprezentáló beteganyag kerül bemutatásra, amely a szerző szerint 138 000 beteg, de ez hazánk lakosságának csak 1.3%-a. A másik, hogy a szubklinikai Cushing-szindróma laboratóriumi kritériumaként a 38. és 40. oldalon 2 illetve 3 kritériumot említ a szerző.

- Hasonlóan problémásnak érzem a 16. ábra és a Megbeszélésben a 100. oldal szövegének összevetéséből, hogy a az osteocalcin görbe alatti területénél – ellentétben a szövegben írottakkal – a bíráló számára sokkal jobbnak tűnik pl. az alacsony dózisu dexamethason suppressió teszt, mivel annak az ábráról leolvasva az AUC értéke: 1.

Metodikai jellegű megjegyzések és kérdések:

Az endokrinológia talán a hematológia és immunológia mellett a leginkább laboratóriumi diagnosztika igényes klinikai terület. Ezért nyilvánvalóan az értekezésben is jelentős helyet foglal el a laboratóriumi eredmények analízise és interpretációja. A laboratóriumi vizsgálatokkal kapcsolatos kérdéseim az alábbiak:

1. Mit jelent 2012-ben a saját fejlesztésű RIA? A két idézett közlemény több mint 30 éves, vagyis olyan időszakból származik, ahol még egyáltalán nem érvényesültek azok az NCCLS guideline-ok, amik ma már kötelezőek valamennyi laboratórium számára. Hogyan biztosítható a validálása, a megfelelő belső és külső QC programja egy saját fejlesztésű immuno-assay-nek?
2. A hyperlipoproteinemiák analízisének a 2.6 mmol/L-es LDL értéket problematikusnak látom. A betegek jelentős része 40 év feletti. Ezen populációban a klinikai kémiai tankönyvek egyértelműen a 3.4 mmol/L-alatti koncentrációt tekintik ideális értéknek. Nem véletlenül a 6. táblázatban a vizsgálat végén az összes illetve az operált betegek közt a hyperlipoproteinemia arányát a szerző 80-90%-osnak találta. Különösen nehezen értelmezhető ez azért, mert az összkoleszterin értéke az összes beteget tekintve szignifikánsan csökkent és a Tg érték változatlan volt. Ez logikusan csak a HDL-C jelentős csökkenéséből alakulhatott volna ki. Mérték-

e HDL-C-t ha igen hogyan változott? Mi volt az LDL-C meghatározás módszere: kalkulált LDL vagy direkt LDL-mérés? Hogyan volt biztosítható az azonos metodika itt, ahol korábban még nem is létezett direkt módszer?

3. Mit tart a szerző a kortizol mérés ideális biológiai mintájának? Az esetek hány %-ban kellett korrigálni a vizelet kortizol ürítés adatait az alacsony GFR miatt? Jelentett-e bármilyen metodikai problémát a kortizol nyálminták előkészítése? Miből mérik a kortizolt szérumból vagy plazmából ugyanis az értekezésben felváltva szerepel a két típusú minta?

Összefoglalva:

A szerző a több mint 100 oldalas jól felépített értekezésében számos eredeti megfigyelést mutat be jelentős nemzetközi publikációs aktivitással és iskolateremtő képesség bizonyításával. A mű eléri az MTA-doktora címhez szükséges szintet. Legfontosabb elért eredményeinek az alábbiakat tartom:

- A hormonálisan inaktív mellékvese adenomas betegekre jellemző magas ateroszklerotikus kockázatot a mellékvese adenoma műtéti eltávolítása nem csökkenti
- Új megállapításokat tett az osteoclastin szint változásairól egészségesekben, Cushing-szindrómás és hormonálisan inaktív mellékvese adenomas esetekben
- A GR polimorfizmusok között identifkált olyat mely feltehetően csökkenti a glükokortikoidok iránti érzékenységet

Debrecen, 2012. január 08.

Dr. Kappelmayer János
intézetigazgató, egyetemi tanár
az MTA doktora